

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**“INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES TRASPLANTADOS
DE ACUERDO AL RIESGO PRETRASPLANTE EN UN HOSPITAL DEL
NORESTE DE MÉXICO”**

POR

DRA. VALERIA ALEJANDRA BARRIENTOS MARTÍNEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

DICIEMBRE 2023

**"INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES TRASPLANTADOS
DE ACUERDO AL RIESGO PRETRASPLANTE EN UN HOSPITAL DEL
NORESTE DE MÉXICO"**

Aprobación de la tesis



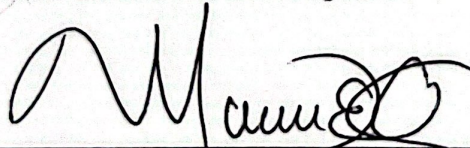
Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos
Director de la tesis



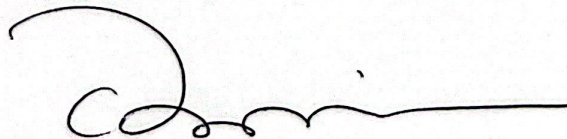
Dr. Med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza



Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación



Dr. Med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe del Departamento de Pediatría



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

Con gratitud sincera, dedico este logro a mis amados padres y familia, cuyo apoyo ha sido mi roca inquebrantable. A mis mentores, quienes con paciencia y sabiduría han iluminado mi camino hacia el crecimiento profesional. Y a mis entrañables amigos, cuya amistad ha tejido momentos inolvidables en esta travesía. A mi novio Octavio, quien ha sido mi pilar emocional y fuente constante de aliento. Y por último a mis adorados perritos, Bella, Emma, Lucky, Rayo, Mily, Leo y Sally, por su amor incondicional. Este último año de residencia en pediatría ha sido desafiante, pero ustedes han sido la inspiración que me impulsó a superar cada obstáculo. Con afecto y agradecimiento, Valeria.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento al departamento de Pediatría, Infectología Pediátrica y Hematología Pediátrica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", por brindarme la oportunidad de realizar este estudio.

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a todos los pacientes que generosamente participaron en este estudio. Su valiosa contribución no solo ha enriquecido mi formación en pediatría, sino que también ha aportado significativamente al avance de la ciencia médica. La confianza que depositaron al formar parte de esta investigación es inestimable, y estoy agradecido por el impacto positivo que su participación tendrá en el cuidado de la salud infantil.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. Resumen	6
Capítulo II	
2. Introducción	8
Capítulo III	
3. Planteamiento del problema	11
Capítulo IV	
4. Justificación	12
Capítulo V	
5. Hipótesis	13
Capítulo VI	
6. Objetivos	14
Capítulo VII	
7. Material y métodos	15
Capítulo VIII	
8. Resultados	17
Capítulo IX	
9. Discusión	19
Capítulo X	
10. Conclusiones	20
Capítulo XI	
11. Bibliografía	21

CAPÍTULO I

RESUMEN

ANTECEDENTES

Citomegalovirus (CMV) es una causa importante de morbimortalidad en los pacientes que se han sometido a trasplante células de progenitores hematopoyéticos (TCPH). Se puede predecir un riesgo de desarrollar la enfermedad de acuerdo al estado serológico del donador y del receptor. En pacientes post-trasplantados se encuentra disfunción de linfocitos T significativa, por lo que son más propensos a la reactivación del virus, por lo tanto, se toman controles serológicos.

OBJETIVO

Determinar la asociación de infección por CMV en pacientes post- trasplantados de acuerdo al riesgo pretrasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron todos los pacientes que recibieron TCPH de enero 2019 a junio 2023, se clasificaron de acuerdo a su estado pre-trasplante y se diagnosticó la infección por CMV con carga viral. Descriptivo, frecuencias absolutas, porcentajes, medianas, y rangos. Análisis inferencial de variables cualitativas, prueba de χ^2 cuadrada, probabilidad exacta de Fisher, variables cualitativas, prueba U de Mann-Whitney. Significativo $p < 0.05$. Paquete estadístico SPSS 29.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes que recibieron trasplante hematopoyético, mediana de edad 9 años (0-16), predominio del sexo masculino (60%), el tipo de trasplante más frecuente fue el haploidéntico (82.9%). De los 70 pacientes 20 (28.5%) tuvieron infección por CMV, con estatus de riesgo pre-trasplante en su mayoría de alto riesgo (85%), de los pacientes de bajo riesgo (25.7%) el 10% tuvieron la infección y los pacientes de muy alto riesgo (4.3%) sólo el 5% se reportaron infectados. El periodo de infección más frecuente fue en etapa de post-prendimiento temprano (66.6%) y la mayoría recibió tratamiento con valganciclovir (95%).

CONCLUSIONES

Debido a la alta prevalencia de infecciones por CMV es importante tener la sospecha de infección por este virus cuando se tiene a un paciente con alto riesgo pretrasplante que comienza a tener clínica, sin embargo, con este estudio se demuestra que a pesar de tener estatus de bajo riesgo pretrasplante, es frecuente

la infección, por lo tanto, hay que considerarlo para iniciar de manera temprana tratamiento.

PALBRAS CLAVE: Citomegalovirus, Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El Citomegalovirus (CMV) es un virus DNA de doble cadena perteneciente a la familia beta herpesvirus. Virus ubicuo que se transmite de persona a persona por contacto con secreciones (saliva, orina, secreciones genitales), de manera vertical en embarazadas, hemoderivados o células hematopoyéticas de donadores seropositivos. La seroprevalencia en la población general se reporta desde un 30-97%.⁽¹⁾ La primoinfección ocasiona latencia en leucocitos, monocitos, células dendríticas y células TCD34+ con posible reactivación en pacientes inmunosuprimidos.⁽²⁾ Se encuentra entre los patógenos más importantes que causan infección en pacientes que reciben trasplante de células hematopoyéticas (TCH).⁽³⁾

El trasplante de células hematopoyéticas es un tratamiento efectivo e intensivo para patologías en donde hay disfunción de la médula ósea como por ejemplo anemia aplásica o enfermedad granulomatosa crónica, o enfermedades malignas como leucemia, linfomas, neoplasias mieloproliferativas. Consiste en eliminar las células malignas, ya sea con medicamentos tóxicos mielo ablativos o radioterapia induciendo injerto contra malignidad proporcionando células inmunes antineoplásicas que expresan antígenos específicos de tumores o asociados, el procedimiento puede erradicar el cáncer residual mediante la explotación del efecto injerto contra tumor. Existen de tipo autólogo (células madre se obtienen del receptor) o alogénico (las células provienen de otro individuo o de una o más unidades de sangre del cordón umbilical).^(4,5)

Las complicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas se clasifican en tres categorías, en el periodo de pre- prendimiento, que abarca del día 0 hasta el día +30, post prendimiento temprano, del día +30 hasta el día +100, en donde se presenta más frecuentemente la infección por CMV y el último periodo, post- prendimiento tardío, posterior al día 100.⁽⁵⁾

La infección por CMV se define como la presencia de replicación del virus en tejidos, sangre u otros fluidos corporales independientemente de la sintomatología. La enfermedad es la infección por CMV acompañada de signos y síntomas clínicos. Se trata de infección asintomática cuando se replica el virus en el individuo sin producir signos ni síntomas de la enfermedad.⁽³⁾

Los pacientes que recibieron TCH se clasifican en riesgos de acuerdo con la serología del donador y receptor (anticuerpos IgG específicos de CMV), como riesgo muy alto de infección por CMV aquellos con receptores seropositivos,⁽³⁾ los cuales presentan peor pronóstico y mayor mortalidad en comparación con receptores seronegativos.⁽⁶⁾ Si tanto el receptor como el donador son seronegativos, se clasifica como riesgo bajo y si ambos son seropositivos se trata de riesgo alto.⁽¹⁾

Se reactiva aproximadamente en un 60 a 70% de los pacientes seropositivos para CMV y 20 a 30% de los receptores seronegativos presentan infección primaria cuando son trasplantados de donantes seropositivos para CMV.(7) Se prefiere que los donadores tengan estatus serológico negativo para CMV, así como en los receptores para disminuir la posibilidad de infección por CMV posterior al trasplante, sin embargo, el impacto del estatus pre- trasplante para CMV en los donadores continúa siendo controversial a la hora de la selección del donador para el trasplante.(8)

El estatus serológico pre- trasplante de CMV es el factor de riesgo más importante en pacientes post- trasplantados, sin embargo, existen otros factores de riesgo para adquirir la infección por CMV en pacientes con TCH como: linfopenia, uso de medicamentos profilácticos contra Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH), donador no relacionado o no compatible, neoplasias malignas linfoides, más que las mieloides y ciertos tipos de terapias (alemtuzumab, fludarabina y rituximab).(1,9)

La reactivación por CMV en pacientes post- trasplantados puede causar enfermedad multiorgánica con alta tasa de mortalidad.(7) Se asocia con un mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas. Las células infectadas inducen la producción de IL-6, provocando inflamación, aumentando el riesgo de EICH, además de insuficiencia respiratoria.(2,8) El diagnóstico se basa en la carga viral con pruebas cuantitativas de ácido nucleico (QNAT), aunque el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad gastrointestinal por CMV es por biopsia y estudio histopatológico. (2,10)

A pesar de que el virus puede ser fatal, las manifestaciones clínicas de infección por CMV en pacientes inmunocomprometidos pueden no estar presentes. La enfermedad puede manifestarse presentando síntomas urinarios, fiebre, malestar general, síntomas gastrointestinales, alteraciones en el sistema nervioso, alteraciones en sistema respiratorio sugestivo de neumonía, así como afectación ocular.(1,11) La neumonía causada por CMV es la complicación más grave que confiere hasta 50% de mortalidad(11)

De las dos maneras de prevenir la infección por CMV, profilaxis antiviral y terapia preventiva, se prefiere la segunda en pacientes con TCH para evitar la toxicidad inducida por fármacos y supresión de la médula ósea, en donde se detecta la carga viral de CMV mediante PCR semanal durante los primeros tres meses posteriores al trasplante y en caso de presentar viremia en un umbral predeterminado, se inicia tratamiento con antivirales, evitando así la progresión de la enfermedad. En caso de presentar EICH o inmunodeficiencia prolongada de células T, se debe continuar la monitorización con cargas virales de 6 a 12 meses. (2,11) El Ganciclovir (GCV) es el único fármaco que ha sido evaluado como profilaxis en ensayos aleatorios, sin embargo, no mejoró la supervivencia general debido a neutropenia grave, infecciones bacterianas y fúngicas secundarias y la profilaxis con Valganciclovir (VGCV) o Foscarnet, se probó en ensayos no controlados pequeños, que benefician solamente a pacientes de

muy alto riesgo.(7) El uso de inmunoglobulina intravenosa no se recomienda como profilaxis.(11)

El tratamiento de la infección por CMV depende del estatus del sistema inmune del paciente o si presentan EICH. Inicialmente se debe disminuir la inmunosupresión e iniciar terapia antiviral. Se prefiere antiviral intravenoso en enfermedad severa o en pacientes intolerantes a la vía oral. El tratamiento de primera línea en pacientes con TCH es Ganciclovir o Valganciclovir y como alternativa Foscarnet.(1) Al momento de detectar viremia por CMV (umbrales determinados por cada institución individual) hay que iniciar la inducción con Ganciclovir, Valganciclovir o Foscarnet, se debe monitorizar con cargas de CMV semanalmente, después de dos semanas de terapia de inducción, si el paciente presenta cargas indetectables y mejoría clínica, se suspende el tratamiento después de dos cargas indetectables. En caso de que la carga viral se encuentra en descenso, pero no indetectable, con mejoría clínica, se continúa el tratamiento hasta obtener carga viral indetectable, además de monitoreo preventivo hasta el día 100 o 12 a 24 semanas después de la resolución de la viremia (lo que sea más largo). En caso de que después de dos semanas de inducción presente aumento de PCR de CMV $>1\log$ desde el valor inicial con o sin mejoría clínica, enviar para prueba de resistencia al genotipo CMV y ajustar la terapia a los resultados del genotipo. (2)

CAPÍTULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La seropositividad por Citomegalovirus tiene una prevalencia mundial muy alta, la primoinfección ocasiona latencia en el sistema inmune con posible reactivación en pacientes inmunosuprimidos. Se encuentra entre los patógenos más importantes que causan infección en pacientes que reciben trasplante de células hematopoyéticas, se asocia a peor pronóstico y mayor mortalidad. Por lo tanto los pacientes que recibirán TCH se clasifican en riesgos de acuerdo a la serología del donador y receptor (anticuerpos IgG específicos de CMV). Se prefiere que los donadores tengan estatus serológico negativo para CMV, así como en los receptores para disminuir la posibilidad de infección por CMV posterior al trasplante, sin embargo, el impacto del estatus pre- trasplante para CMV en los donadores continúa siendo controversial a la hora de la selección del donador para el trasplante.

CAPÍTULO IV

JUSTIFICACIÓN

No existen muchos estudios que describan la infección por Citomegalovirus en pacientes con TCH en México, por lo que se describe en este estudio la infección de acuerdo con el riesgo serológico, así como la evolución de estos pacientes en el departamento de Hematología Pediátrica de un hospital del noreste de México. Es importante tener la sospecha de infección por este virus cuando se tiene a un paciente con alto riesgo pre- trasplante que comienza a tener clínica, sin embargo, con este estudio se demuestra que a pesar de tener estatus de bajo riesgo pre- trasplante, es frecuente la infección, por lo tanto, hay que considerarlo para iniciar de manera temprana el tratamiento.

CAPÍTULO V

HIPÓTESIS

H_A: La frecuencia de infección por CMV es mayor en los pacientes post-trasplantados que son de alto o muy alto riesgo serológico pre-trasplante.

H₀: La frecuencia de infección por CMV no es mayor en los pacientes post-trasplantados que son de alto o muy alto riesgo serológico pre-trasplante.

CAPITULO VI

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar el riesgo de infección por CMV en pacientes trasplantados de acuerdo con su estatus serológico pre-trasplante.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Cuantificar la cantidad de pacientes post- trasplantados con donador con serología negativa para CMV que si adquirieron la infección posterior al trasplante.

Cuantificar la cantidad de pacientes post- trasplantados con donador con serología negativa para CMV que no adquirieron la infección posterior al trasplante.

Cuantificar la cantidad de pacientes post- trasplantados con donador con serología positiva para CMV que no adquirieron la infección posterior al trasplante.

Cuantificar la cantidad de pacientes post- trasplantados con donador con serología positiva para CMV que si adquirieron la enfermedad posterior al trasplante.

Determinar la prevalencia de pacientes post- trasplantados infectados con CMV en nuestro hospital.

Determinar el síntoma pivote al momento de la sospecha diagnóstica por CMV.

Describir la evolución de los pacientes post - trasplantados infectados con CMV en nuestro hospital.

Identificar las características demográficas y clínicas de los pacientes post- trasplantados con infección por CMV.

CAPÍTULO VII

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO – TIPO DE ESTUDIO

Observacional, transversal, retrospectivo y analítico (transversal comparativo).

POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes pediátricos de 0-16 años que recibieron trasplante de células hematopoyéticas en el departamento de hematología pediátrica del Hospital “Dr. José Eleuterio González”.

CRITERIOS

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 a 16 años
- Ambos sexos
- Pacientes que fueron sometidos a trasplante de células hematopoyéticas

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin serología previa al trasplante
- Pacientes en los que se desconozca el estatus serológico del donador

METODOLOGÍA

Se incluyeron pacientes de 0 a 16 años que recibieron trasplante de células hematopoyéticas en el departamento de Hematología pediátrica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, desde enero del 2019 hasta junio 2023. Se recabaron los datos demográficos y se clasificaron de acuerdo a su estado pretrasplante y se diagnosticó la infección por CMV con carga viral, la información se recabó de expedientes médicos de manera retrospectiva, por lo que se contó con la anuencia del Comité de Ética en Investigación para la no obtención de consentimiento y asentimiento informado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hizo un análisis descriptivo de los resultados utilizando frecuencias absolutas, porcentajes, medianas y rangos. Para el análisis inferencial de variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba de la probabilidad exacta de Fisher, y para variables cualitativas la prueba U de Mann-Whitney. Para evaluar la magnitud

de la asociación se midió la Razón de Momios con su intervalo de confianza al 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 29.0.

CAPÍTULO VIII

RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes que recibieron trasplante hematopoyético. La media de edad del total de la muestra fue de 9.0 años (rango 0-16), de los pacientes con infección por CMV de 7.43 (0-16) y de los que no tuvieron dicha infección de 9.06 (0-14) ($p=0.141$). Fueron del sexo masculino 42 pacientes (60%), sin diferencia en cuanto a sexo entre los pacientes con y sin infección por CMV ($p=0.056$). El tipo de trasplante predominante fue el haploidéntico, representando el 82.9% de los casos, seguido por el HLA idéntico (14.3%) y el alogénico no relacionado (2.9%), sin diferencia entre los dos grupos de estudio, con y sin infección por CMV.

El 74% de los pacientes tuvieron un estatus de alto o muy alto riesgo de experimentar infección por CMV, en comparación con el 26% de los pacientes de bajo riesgo. La mayoría de los casos de infección por CMV ocurrieron en el período post-prendimiento temprano (67%). El tratamiento principal fue Valganciclovir, administrado en el 95% de los casos, sobre el 5% de los pacientes tratados con Ganciclovir. En cuanto al diagnóstico de base, la leucemia linfoblástica aguda (LLA B) fue el diagnóstico más frecuente, abarcando el 46% de los casos estudiados.

De los pacientes que tuvieron infección por CMV, la mayoría cursó la enfermedad de manera asintomática (75%) y sólo 5 pacientes (25%) presentó clínica. De los pacientes que presentaron manifestaciones clínicas, los síntomas encontrados fueron; síntomas urinarios (40%), fiebre (40%) y hematoquecia (20%). El desenlace clínico que se presentó en el 85% de los pacientes infectados con CMV fue la resolución de la enfermedad. Uno de los pacientes (5%) presentó falla terapéutica, el cual pertenecía al grupo de alto riesgo pre- trasplante para CMV, se presentó un caso de mortalidad no relacionado al CMV.

Tabla 1. Características clínicas de 70 pacientes trasplantados de células hematopoyéticas clasificados de acuerdo a si tuvieron o no Infección por CMV.

	Total (n=70)	Infección por CMV		P
		No (n=50)	Si (n=20)	
Edad (años)	9.0 (0-16)	7.43 (0-14)	9.06 (0-16)	0.141
Sexo				0.056
Femenino	28 (40%)	24 (48%)	4 (20%)	
Masculino	42 (60%)	28 (56%)	14 (70%)	
Tipo de trasplante				0.850
HLA idéntico	10 (14.3%)	7 (14%)	3 (15%)	
Haploidéntico	58 (82.9%)	42(84%)	16 (80%)	
Alogénico no relacionado	2 (2.9%)	1 (2%)	1 (5%)	
Estatus CMV (riesgo)				0.087
Muy alto	3 (4.3%)	2 (4%)	1 (5%)	
Alto	49 (70%)	32 (64%)	17 (85%)	
Bajo	18 (25.7%)	16 (32%)	2 (10%)	
Periodo de infección				
Pre-prendimiento	6 (33.3%)	-	6 (33.3%)	
Post- prendimiento temprano	12 (66.6%)	-	12 (66.6%)	
Post- prendimiento tardío	-	-	-	
Tratamiento				
Valganciclovir	19 (95%)	-	19 (95%)	
Ganciclovir	1 (5%)	-	1 (5%)	
Diagnóstico de base				
LLA B	32 (45.7%)	22 (42.3%)	10 (50%)	-
LLA T	4 (5.7%)	1 (1.92%)	3 (15%)	
LMA	12 (17.1%)	8 (15.38%)	4 (20%)	
LH	2 (2.8%)	2 (3.8%)	-	
Linfocitosis	1 (1.4%)	1 (1.92%)	-	
Anemia aplásica	5 (7.1%)	4 (7.69%)	1(5.55%)	
DB	2 (2.8%)	1 (1.92%)	1 (5.55%)	
Otros	7 (10%)	7 (10%)	-	

HLA: Human Leukocyte Antigens, CMV: Citomegalovirus, LLA B: Leucemia Linfoblástica Tipo B, LLA T: Leucemia Linfoblástica Tipo T, LMA: Leucemia Mieloblástica, LH: Linfoma de Hodking, DB: Anemia de Diamon-Blackfan.

CAPÍTULO IX

DISCUSIÓN

El Citomegalovirus es un virus ubicuo, con seropositividad de hasta el 90% en la población con estatus socioeconómico bajo, es uno de los patógenos más importantes que causan infección en pacientes que reciben TCPH, los cuales se clasifican en riesgos previo al trasplante mediante serología del donador y receptor (anticuerpos IgG e IgM específicos del CMV, por lo tanto, es importante evaluar el riesgo de infección por CMV de acuerdo al estatus serológico pre-trasplante en estos pacientes,(1) en el presente estudio se evaluó el riesgo de infección por CMV en 70 pacientes trasplantados de acuerdo con su estatus serológico pre-trasplante.

La seroprevalencia en la población general para CMV aumenta con la edad.(1) En el presente estudio la mediana de edad de todos los pacientes que recibieron TCHP fue de 9 años, de los pacientes que tuvieron CMV de 7.43 y de los que no tuvieron dicha infección de 9. La incidencia de infección por CMV es similar en ambos sexos,(1) en el actual estudio la mayoría de los infectados fueron del sexo masculino (42/70, 60%), sin diferencia en cuanto a sexo entre los pacientes con y sin infección.

En un estudio con análisis multivariado para factores de riesgo para infección por CMV, se reporta que la reactivación de CMV en pacientes con TCPH es de un 30%, en el periodo de 1995-2000, presentado disminución en el 2017 a 4-10%,(9) en el presente estudio, se encontró que 28.5% (20/70) tuvieron la infección por CMV posterior al trasplante, del 2019 hasta junio del 2023. La mediana de tiempo para la reactivación del virus está descrita que va desde el día 27 a 46 posterior al trasplante, ósea en el periodo de post- prendimiento temprano, sin importar el estatus del receptor.(9) En este estudio no se describe exactamente el día de reactivación, sin embargo, se encontró que el periodo de post- prendimiento temprano (día +30-100) es en el cual se adquirió la infección más frecuentemente (66.6%).

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia más común, representa aproximadamente un 25% de todas las neoplasias de la niñez, siendo la LLA tipo B el linaje más afectado (85%)(12) en el presente estudio la Leucemia Linfoblástica tipo B fue la enfermedad de base más frecuente en el 46% de la población estudiada.

Diversos estudios sugieren la desventaja de supervivencia limitada en los pacientes de alto riesgo, como en los pacientes con HLA no compatible, en donde se reporta como la causa primaria de mortalidad relacionada a los pacientes con TCPH, sin embargo, la seropositividad a CMV fue claramente un factor de pobre pronóstico, sin relacionarse entre ellos. (8) En el presente estudio se encontró que el tipo de trasplante predominante fue el haploidéntico,

representando el 82.9% de los casos, seguido por el HLA idéntico (14.3%) y el alogénico no relacionado (2.9%), sin diferencia entre los grupos de estudio, con y sin infección por CMV.

Michael Boeckh et al, describe en su estudio que los pacientes con TCHP alogénico seronegativo para CMV y receptor seropositivo previo al trasplante, se asocia a mayor mortalidad y menor supervivencia debido al riesgo de infección por CMV comparado con los pacientes que reciben trasplante de donador seronegativo. Se encontró en el presente estudio que el 74% de los pacientes tuvieron un estatus de alto o muy alto riesgo de experimentar infección por CMV, en comparación con el 26% de los pacientes de bajo riesgo, demostrando así lo descrito anteriormente.

La infección por CMV en pacientes inmunocompetentes son a menudo asintomáticos, o pueden manifestar síntomas parecidos a mononucleosis o de resfriado común, cursando la enfermedad de manera desapercibida, en cambio en pacientes inmunosuprimidos, como aquellos que han recibido TCPH, puede variar de padecer la infección por CMV de manera asintomática, que es lo más común, hasta presentar falla orgánica múltiple en raras ocasiones, la neumonía se describe como la complicación más seria en pacientes infectados con CMV con más del 50% de riesgo de mortalidad, pueden presentar, cistitis, nefritis, colitis, esofagitis, entre otros.(13) en el presente estudio solo 5% de los pacientes presentaron manifestaciones clínicas, presentando fiebre y síntomas urinarios el 40% respectivamente y un caso con hematoquecia (20%) siendo la mayoría asintomáticos (85%).

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, donde se estudiaron 184 receptores de trasplante con alto riesgo para infección por CMV, en donde recibieron Valganciclovir o placebo y se tomó como infección por CMV cargas virales mayores a 1000 copias, o aumento 5 veces el valor inicial, se demostró que la profilaxis con antiviral, no demostró significancia para disminución de la infección por CMV, en comparación con la terapia anticipada, con toma de muestra por PCR.(14) En el presente estudio, no se administró profilaxis antiviral para CMV a ninguno de los participantes, se tomó PCR para CMV en el día +30 como terapia anticipada, en caso de resultar detectado (mas de 1000 copias) y administrar el tratamiento previo a la progresión de la enfermedad.

En un estudio se comparó el Valganciclovir (VGV) con Ganciclovir (GCV) como terapia anticipada en pacientes con TCHP, se estudiaron 37 pacientes; 19 pacientes recibieron tratamiento con VGV y 18 pacientes recibieron tratamiento con GCV. El VGV no fue inferior en eficacia al GCV como terapia preventiva, con tasas de eliminación viral a los 28 días del 89,5 % y 83 %, respectivamente (valor de P para no inferioridad = 0,030). Ningún paciente desarrolló enfermedad por CMV.(15) En el presente estudio se encontró que el tratamiento principal fue Valganciclovir, administrado en el 95% de los casos, sobre el 5% de los pacientes tratados con Ganciclovir, de los pacientes

infectados, el 85% de los pacientes tuvieron resolución de la enfermedad, un paciente (5%) presentó falla al tratamiento y en un caso (5%) se utilizó Ganciclovir, ya que presentaba manifestaciones gastrointestinales, dificultando la absorción de la presentación oral.

CAPÍTULO X

CONCLUSIÓN

La evidencia respalda la asociación entre el riesgo de infección por CMV y la serología pre-trasplante, destacando la importancia de estrategias preventivas y de manejo específicas para pacientes de alto riesgo. Nuestros hallazgos corroboran la relevancia de la profilaxis antiviral, en línea con las tendencias actuales y las recomendaciones basadas en la eficacia de fármacos como Valganciclovir.

Al contrastar nuestros resultados con la literatura existente, particularmente con estudios que evalúan la mortalidad post- trasplante en relación con la infección por CMV, se confirma la complejidad de esta asociación y la necesidad de futuras investigaciones prospectivas para una comprensión más sólida.

Además, este estudio contribuye al entendimiento de los desafíos en el diagnóstico y tratamiento de la infección por CMV, en consonancia con la urgencia planteada en la literatura para desarrollar herramientas más avanzadas y estrategias terapéuticas multidireccionales.

CAPÍTULO XI

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinbach WJ, Green MD, Michaels MG, Danzinger-Isakov LA, Fisher BT. Cytomegalovirus. In: *Pediatric Transplant and Oncology Infectious Diseases*. 2020. p. 118–25.
2. Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2021 Sep;13(3):123–40.
3. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: State of the evidence. *Journal of Infectious Diseases*. 2021;221:S23–31.
4. Cho SY, Lee DG, Kim HJ. Cytomegalovirus infections after hematopoietic stem cell transplantation: Current status and future immunotherapy. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
5. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Current Oncology*. 2019;26(3):187–91.
6. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Vol. 19, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2019. p. e260–72.
7. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I Treat MAJOR COMPLICATIONS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [Internet]. 2020. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/135/19/1619/1726892/bloodbld2019000956c.pdf>
8. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood*. 2004;103:2003–8.
9. Dzedzic M, Sadowska-Krawczenko I, Styczynski J. Risk factors for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in malignancies: Proposal for classification. Vol. 37, *Anticancer Research*. International Institute of Anticancer Research; 2017. p. 6551–6.
10. Giménez E, Torres I, Albert E, Piñana JL, Hernández-Boluda JC, Solano C, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(9):2479–94.
11. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):25–39.
12. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. Vol. 62, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 47–60.
13. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/34/8/1094/283348>
14. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after

- allogeneic hematopoietic cell transplantation: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 6;162(1):1–10.
15. Chawla JS, Ghobadi A, Mosley J, Verkruyse L, Trinkaus K, Abboud CN, et al. Oral valganciclovir versus ganciclovir as delayed pre-emptive therapy for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: A pilot trial (04-0274) and review of the literature. *Transplant Infectious Disease.* 2012 Jun;14(3):259–67.